

Derleme

Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Nefrotoksisite

DRUGS USED IN THE TREATMENT OF CANCER AND NEPHROTOXICITY

Erdinç EREN, Alper ATA, Ali ARICAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ÖZET

Antineoplastik ilaçlar vücutta patolojik biçimde çoğalmakta olan kanser hücrelerini yok ettikleri gibi, hızlı biçimde çoğalmakta olan normal hücreleri de yok ederler. Bu nedenle çoğu kanser ilacının kemik iliği, kan hücreleri ve diğer hızlı çoğalan hücreleri içiren dokular üzerine de yan etkileri vardır. Böbrek hücrelerinin bölünme hızı yüksek olmamasına rağmen, yüksek kan akımı ile karşılaşması, medüller interstisyumda toksinleri konsantre etme yeteneği ve tübüler epitelde spesifik taşıyıcılara sahip olması nedeniyle toksik zedelenmeye oldukça duyarlıdır. Bu derlemede kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı böbrek bozukluğunu ve nefrotoksisitesi en sık gözlenen kanser ilaçlarının nefrotoksik etki mekanizmalarını değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar sözcükler: Kemoterapi, nefrotoksisite, kanser

SUMMARY

Antineoplastic drugs that destroy rapidly dividing tumor cell, but also destroy rapidly dividing normal cells. Thus most of antineoplastic drugs have unwanted effects on bone marrow, blood cells and the other tissue that contain rapidly dividing cells. Renal cells have low dividing rate, however they are highly sensitive to toxic damage, because high renal blood flow, capability of concentrating toxin in medullary interstitium and specific transporting proteins in tubular epithelium. In this paper we aim to review renal impairment due to the drugs used in cancer treatment and the mechanism of action.

Key words: Chemotherapy, nephrotoxicity, cancer

Erdinç EREN
Mersin Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
T.Onkoloji BD
MERSİN

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar böbrekte başlıca; proksimal tübül, distal tübül ve glomerül olmak üzere nefronun üç ana bölümünde hasarlanmaya ve fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (1,2). Distal tübüler fonksiyon bozukluğunda idrar pH'sı ve ozmolalitesi artar. Proksimal tübüler fonksiyon bozukluğuna bağlı ise idrar sodyumunda artma; serum sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve fosfat seviyesinde azalma izlenir. Glomerüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak "Glomerüler Filtrasyon Hızı"nda (GFH) azalma, serum

kreatinin ve idrar protein/kreatinin oranında artma görülmür.

Sitotoksik ilaçlara bağlı nefrotoksisite kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Antimetabolitler, alkileyici ajanlar ve antrasiklinler en sık nefrotoksisiteye neden olan ilaçların başındadır. Kanser ilaçlarının nefrotoksik etkisi; serum elektrolit dengesizliği, serum kreatinin artışı, GFH azalması ve kalıcı böbrek yetmezliğine kadar ciddi boyutta olabilir (Tablo I) (3).

Tablo I. Kemoterapiye bağlı nefrotoksisitenin DOQI (dialysis outcome quality index) sınıflaması

| Evre | Tanım | GFH (mL\dk\1.73 m2) |
|------|---|---------------------|
| 1 | Böbrek hasarı (normal veya artmış GFH ile birlikte) | ≥90 |
| 2 | Hafif GFH azalması | 60 - 89 |
| 3 | Orta düzeyde GFH azalması | 30 - 59 |
| 4 | Ağır GFH azalması | 15 - 29 |
| 5 | Böbrek yetmezliği (veya diyaliz) | <15 |

Aşağıdaki durumlarda kemoterapi ilaçlarına bağlı nefrotoksisite riski artar;

- İntravasküler volüm kaybı; eksternal kayıp veya asit, ödem gibi ekstrasvasküler volüm kaybı.
- Birlikte başka nefrotoksik ilaç kullanımı (amino-glikozid veya NSAİİ gibi) veya radyoaktif iyonik kontrast madde kullanımı.
- Tümöre veya başka nedenlere bağlı üriner sistem obstruksiyonu.
- Kanser kendisine, diğer komorbid hastalıklara bağlı veya idiyopatik böbrek hastalığının olması.

KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN NEFROTOKSİK İLAÇLAR

SİTOTOKSİK AJANLAR

Birçok ilaç öngörülebilir ve doz bağımlı olarak GFH düşüşü yapar. Bazı ilaçlar ise renal fonksiyonlarda daha uzun süreli ve bazen geri dönüşümsüz bozulmaya neden olurlar.

Sisplatin:

Sisplatin en sık kullanılan ve nefrotoksik etkisi en fazla bilinen antineoplastik ilaçlardandır. Sisplatinin klinik kullanımını sınırlandıran en önemli yan etkisi nefrotoksisitesidir. Sisplatin kullanımına bağlı nefrotoksisite çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilmektedir (Tablo II). Yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda, kadınlarda, hipoalbuminemi ve daha önce altta yatan bir renal yetmezliği olan hastalarda nefrotoksisite riski daha yüksek bulunmuştur (4).

Böbrek tutulumunun erken safhalarında histolojik olarak özellikle distal ve toplayıcı tübülleri etkileyen, tübüllerde dilatasyon ve tortu oluşumu ile giden fokal akut tübüler nekroz oluşur (5). Proksimal tübüllerde ise

özellikle S3 segmentinde doza bağımlı nefrotoksisite görülür. Sisplatin kullanımı sırasında gelişen akut böbrek yetmezliği idrar konsantrasyon yeteneğinin erkenden bozulmasına bağlı non-oligüriktir ve özellikle proksimal tübül hasarına bağlı elektrolit bozuklukları sık görülür. En sık görülen elektrolit bozuklukları ise hipomagnezemi, hipokalsemi ve hipokalemi olarak karşımıza çıkar (5,6).

Tablo II. Sisplatin kullanımına bağlı gelişebilen nefrotoksisite tipleri

| |
|--------------------------------|
| Akut böbrek yetmezliği |
| Hipomagnezemi |
| Fanconi benzeri sendrom |
| Distal renal tübüler asidoz |
| Hipokalsemi |
| Hiperürisemi |
| Renal konsantrasyon defektleri |
| Geçici proteinüri |
| Eritropoetin eksikliği |
| Trombotik mikroangiopati |
| Kronik böbrek yetmezliği |

Sisplatin alan hastalarda tedavinin 8-12 saat öncesinden tedavi bitiminden 6 saat sonraya kadar serum fizyolojik ile hidrasyon (150-200 mL/saat) yapıldığında nefrotoksisite oranının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Hidrasyonda amaç en az saatlik 125 mL idrar çıkışı sağlamaktır. Ayrıca sisplatin toksisitesini azaltmak için hipertonic salin infüzyonu, mannitol ve furosemid ile diürez yapılabilir (7,8). Amifostin over kanserli hastalarda tekerrürleyen dozlarda sisplatin kullanımına bağlı gelişen nefrotoksisite tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır (7).

Tedavi protokollerinde sisplatin, serum kreatinin dü-

zeyi 2 mg/dL altında veya kreatinin klirensi 60 mL/dk üzerinde olan hastalarda önerilmektedir. Tekrarlayan dozların ise serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dL altında olmadığı sürece verilmesi önerilmemektedir.

Sisplatin ile ilgili FDA onaylı renal doz ayarlaması bulunmamakla birlikte bazı klinikler renal yetmezlikli hastalarda siplatin dozunun azaltılarak kullanılabileceğini önermektedir. Örneğin renal yetmezlikli hastalar için önerilen doz ayarlaması kreatinin klirensi 46-60 mL/dk için %25, 31-45 mL/dk için %50 doz azaltılmasıdır (9).

Karboplatin:

Sisplatine göre çok daha az nefrotoksiktir. Renal yetmezlikli hastalarda sisplatin yerine kullanılabilmektedir. Sisplatin ilişkili nefrotoksisite de olduğu gibi hipopotasemi ve hipomagnezemi sık görülen elektrolit bozukluklarıdır (10,11).

Karboplatin dozu vücut yüzey alanı yerine daha güvenilir olarak kabul edilen *Calvert formülü* ile hesaplanabilir. Bu formüle göre;

$$\text{Toplam doz (mg)} = (\text{Hedef AUC}) \times (\text{Hesaplanan GFR} + 25) \quad (\text{AUC} = \text{area under the curve})$$

Oksaliplatin:

Üçüncü kuşak platin analogu olan oksaliplatin ile ilişkili immün aracılı intravasküler hemoliz ve akut tübüler nekroz bildirilmiştir (12). Kreatinin klirensi 20mL/dk üzerinde olan hastalarda doz azaltmaya gerek duymadan güvenle kullanılabilir (13).

İfosfamide:

Nefrotoksik etkileri siklofosfamide göre daha fazladır ve genellikle proksimal tübül üzene toksik etkilidir. İfosfamid alan hastalarda akut tübüler disfonksiyona bağlı olarak;

- Normal anyon açığına sahip olan renal tübüler asidoz
- Hipokalemi, hipofosfatemi
- Renal glukozüri, aminoasidüri ve artmış beta-2 mikroglobulin atılımı
- Nefrojenik diabetes insipitusa bağlı poliüri görülebilir.

Yüksek doz siklofosfamid ve ifosfamid tedavilerinden sonra görülen en önemli komplikasyonlardan birisi hemorajik sistittir. Bu ajanların kullanıldığı uzun süreli veya yüksek doz tedavilerden sonra %40 hastada hemo-rajik sistit geliştiği bildirilmiştir (14,15).

Hemorajik sistit hematüri, dizüri, pollakiüri, suprapubik ağrı gibi semptom veya bulgularla ortaya çıkar. Bu hastalarda sistit oranını azaltmak için mesane irrigasyonu, diüretiklerle birlikte intravenöz hidrasyon ve mesna (2-merkaptetan sülfonat) kullanılabilir (16). Mesnanın sülfidril grupları toksik metabolitleri bağlar ve hızla atılmalarını sağlar.

İfosfamidin nefrotoksisitesini azaltmak için FDA onaylı bir doz ayarı yoktur. İki klinik grup tarafından doz önerisi bulunmaktadır:

1. Kintzel'e göre kreatinin klirensi 46-60 mL/dk için %20, 31-45 mL/dk için %25, 30 mL/dk altı için dozun %30 (17),
2. Aronoff'a göre ise kreatinin klirensi 10 mL\dk altında olan hastalarda dozun %25 azaltılması yeterli olacaktır (18).

Metotreksat:

Düşük dozlarda (0,5-1 gr/m²) metotreksata bağlı renal toksisite görülmez. Yüksek doz (1-15gr/m²) tedavide ise;

- Tübüllerde çökerek renal tübüler hasar
- Afferent arteriolde konstrüksiyon sonucu glomerüler kapiller perfüzyonda azalma
- Uygunsuz ADH sendromu görülebilir (19).

Renal toksisiteyi önlemek için hidrasyon ve üriner alkalizasyon önemlidir. Bununla beraber metotreksat toksik etkileri folinik asit ile antagonize edilebilir. Renal yetmezlikli hastalarda doz modifikasyonu Tablo III'te gösterilmiştir.

Pemetrekset:

Pemetrekset değişmeden böbrekten atılır. Kreatinin klirensi 45 mL\dk üzerinde olan hastalarda doz azaltmaya gerek yokken, kreatinin klirensi 45 mL\dk altında olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Tablo III. Renal yetmezlikli hastalarda metotreksat için doz modifikasyonu

| Kreatinin klirensi | Doz modifikasyonu |
|--------------------|-------------------|
| 61-80 mL\dk | %75 |
| 51-60 mL\dk | %70 |
| 10-50 mL\dk | %30-50 |
| <10 mL\dk | Verilmemeli |

Gemcitabin:

Gemcitabin kullanan hastalarda mikroanjiyopatik hemolitik anemi (Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS), Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)) görülebilir (20,21). Özellikle daha önce mitomisin-C tedavisi alan hastalarda risk daha yüksektir. Kreatinin yüksekliği olan hastalarda düşük dozlarda bile toksisite görülebilmektedir. Klirensi azalmış olan hastalarda doz modifikasyonu olmakla birlikte dikkatli kullanılması önerilmektedir.

HEDEFE YÖNELİK AJANLAR**Vasküler Endotelial Büyüme Faktör (VEGF)****İnhibitörleri:**

Bevasizumab, sunitinib ve sorafenib gibi VEGF inhibitörü tedavilerine bağlı masif proteinüri, hipertansiyon, nefrotik sendrom, renal trombotik mikroanjiyopati ve proliferatif glomerulonefrit görülebilir. Tedavi sırasında proteinüri takip edilmeli, 2 gr/gün üzerinde ise tedavi kesilmelidir (22,23).

VEGF inhibitörleri genellikle iyi tolere edilir ajanlar olmakla birlikte sıklıkla hipertansiyon ve asemptomatik proteinürinin birlikte görüldüğü nefrotoksisite eşlik edebilmektedir.

Bevasizumab ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen renal yan etki proteinüridir. Bevasizumab ile tedavi edilen kolorektal kanserli hastalarda %23-38 oranında proteinüri görülürken, bu oran renal hücreli karsinomda %64'e kadar çıkmaktadır. %6,5 oranında grade 3-4 proteinüri görülür (24). Proteinüri evrelemesi Tablo IV'te görülmektedir.

VEGF inhibitörü kullanımına bağlı glomeruler hasar mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte alınan renal biyopsiler sonucunda, glomerüllerde çökme, podosit hasarı, kriyoglobulinemik glomerulonefrit, immün komp-

leks aracılı fokal proliferatif glomerulonefrit ve sorafenib kullanan hastalarda daha çok olmak üzere interstisyel nefrit görüldüğü bildirilmiştir (25-27).

Tablo IV. NCI (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü) proteinüri evreleme sistemi

| | |
|--------|---|
| Grad 0 | Proteinüri yok |
| Grad 1 | 1 (+) dipstik testi veya idrarda 0.1-1 gr\gün protein |
| Grad 2 | 2-3 (+) dipstik testi veya idrarda 1-3.5 gr\gün protein |
| Grad 3 | 4 (+) dipstik testi veya idrarda >3.5 gr\gün |
| Grad 4 | Nefrotik sendrom |

İmatinib: İmatinib ve metabolitlerinin klirensi böbrek yolu ile değildir. İmatinib kullanımına bağlı doz bağımlı sıvı retansiyonu, ödem ve hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları görülebilir (28).

Sıklıkla imatinib kullanımına bağlı gözlenebilen hiponatreminin dilüsyonel olmakla birlikte yüksek dozlarda ortaya çıkan uygunsuz ADH sendromunda görülebileceği ile ilgili yayınlar vardır (29).

Hafif ve orta düzey renal disfonksiyon durumlarında doz modifikasyonu gerekmemekle birlikte, ağır renal yetmezlikte (kreatinin klirensi 20 mL/dk altında ise) dikkatli kullanılmalıdır (30).

Ritüksimab: Tümör yükü fazla olan hastalarda hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve oligürik böbrek yetmezliği ile karakterize tümör lizis sendromuna neden olabilmektedir.

Tümör lizis sendromu için riskli olan hastalar kemoterapi öncesi tanımlanmalı ve uygun şekilde hidrate edilmeli, idrarı alkalize eden ajanlar verilmelidir. Serum elektrolitleri, ürik asit, fosfor, kalsiyum ve kreatinin değerleri kemoterapi başladıktan sonra 3-4 gün boyunca kontrol edilmelidir. Tümör lizis tanımlandığı zaman, tedavi elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi, hidrasyon ve gerekirse hemodiyaliz olmalıdır.

Ritüksimab tedavisi sırasında günlük idrar miktarı ve kreatinin değerleri yakından takip edilmeli, oligüri ve

kreatinin yükselmesi gibi durumlarda mutlaka tedavi kesilmelidir (31,32).

İnterferon: Rekombinan interferon alfa kullanımına bağlı olarak minimal değişiklik hastalığı ile giden masif proteinüri, trombotik mikroangiopati (KML hastalarında uzun süreli yüksek doz tedavide) ve akut tübüler nekroz görülebilmektedir (33,34).

BİSFOSFONATLAR

Bisfosfonatlar postmenapozal osteoporoz, kansere bağlı hiperkalsemi ve osteolitik kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan oral bikarbonat tedavileri ile ilişkili nefrotoksisite gösterilmemiş olmakla birlikte onkolojide kullanılan intravenöz tedavilerde verilen doz ve verilme hızı ile ilişkili nefrotoksisite bilinmektedir (35).

Bisfosfonatlar 3 kuşak halinde incelenirler (Tablo V). Birinci jenerasyon bisfosfonat ilaçların intravenöz hızlı verilmesi sonucu renal tubuluslarda kalsiyum bifosfonat kompleksleri çökerek renal hasara yol açarlar.

Tablo V. Bisfosfonatların sınıflaması

| | Jenerik isimler | Antirezorbtif gücü |
|----------|-----------------|--------------------|
| 1. Kuşak | Etidronat | 1 |
| | Klodronat | 10 |
| | Tiludronat | 10 |
| | Pamidronat | 100 |
| 2. Kuşak | Alendronat | 100-1000 |
| | Risedronat | 1000-10.000 |
| | İbandronat | 1000-10.000 |
| 3. Kuşak | Zoledronat | +10.000 |

İkinci jenerasyon bisfosfonat olan pamidronata bağlı nefrotoksisite 1. jenerasyon bisfosfonatlara göre nispeten daha az görülmekle birlikte olguların hemen hepsinde ağır proteinüri görülür. Az sayıda hastada ise erken dönemde ağır proteinüri olmaksızın böbrek yetmezliği görülmüştür (36,37). Bu durum, yüksek doz pamidronatın tubuler ve podosit epitelial hücre toksisitesine neden olması ile açıklanmaktadır (38,39).

Zoledronik asit ve ibandronik asit gibi 3. jenerasyon amino-bisfosfonatlar hiperkalsemi ve metastatik kemik

lezyonlarının etkin tedavisinin yanında, preklinik çalışmalarda tümör hücreleri üzerine apoptotik etkileri gösterilmiştir. Etkinliği yüksek olan bu ajanlardan zoledronik asit ile ilgili olarak bildirilmiş ciddi renal yan etkiler mevcuttur. Zoledronik asit kullanımına bağlı nefrotoksisite %9-13 oranında görülebilmektedir. Zoledronik asit kullanımına bağlı ölümlerle sonuçlanan ciddi renal yetmezliğin görüldüğü vakalar bildirilmiştir. Bu nedenle zoledronik asit kullanacak hastalarda:

- Her ilaç uygulanmasından önce kreatinin kontrolü yapılmalı
- Nefrotoksik etki gösterebilecek diğer tedavilerden kaçınılmalı
- Orta derece böbrek yetmezlikli hastalarda doz azaltılarak kullanılmalıdır (kreatinin klirensi 30-60 ml/dk)
- Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda ise (kreatinin klirensi 30 ml/dk altında) zoledronik asit kullanılmamalıdır (40).

Yapılan faz III çalışmalarda ibandronik asit ile plasebo arasında nefrotoksisite açısından anlamlı bir fark gösterilmemiştir (41). Renal güvenilirliği nedeniyle her uygulama öncesi renal fonksiyon takibine gerek yoktur. Özellikle ileri yaşta, hipoalbuminemi veya komorbidite başka hastalıkları olan hastalarda bisfosfonat endikasyonu olduğunda ilk tercih olarak kullanılabilir (42).

Sonuç olarak; Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğu ilacın dozu ile ilişkili olarak nefrotoksisiteye yol açmaktadır. Özellikle nefrotoksisite riski yüksek tedavilerde hastaların yakından takibi, tedavi öncesi renal fonksiyonların değerlendirilmesi ve yeterli hidrasyon önemlidir. Kanser tedavilerine bağlı nefrotoksisitenin önlenmesi ile hastaların mortalite ve morbidite oranları azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Fillastre JP, Godin M. Drug-induced nephropathies. In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. New York: Oxford University Press 1998; 2645-2657.
2. Ikarashi Y, Kakihara Y, Imai C, et al. Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children.

- Pediatrics International 2004; 46: 570-575.
3. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 2001; 24:19-38.
 4. de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: Analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br. J. Cancer* 2003; 88, 1199–1206.
 5. Dentino M, Luft FC, Moo N Y, et al. Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* 1978; 41:1247-1251.
 6. Toxic Nephropathy. *Oxford Textbook of Medicine* 3rd Ed. Vol.3 (Eds), Weatherall, DJ, Ledingham, JGG, Warrell DA. Oxford, New York: Tokyo, Oxford University Press, 1996: 3258-3267.
 7. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: Use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J. Clin Oncol* 2009; 27: 127–145.
 8. Go R, Adjel A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 409-422.
 9. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995;21:33-64.
 10. Vogelzang NJ. Nephrotoxicity from chemotherapy: prevention and management. *Oncology (Huntingt)* 1991; 5:97.
 11. Ettinger, LJ, Gaynon, PS, Krailo, MD, et al. A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. *Cancer* 1994; 73:1297.
 12. Ulusakarya, A, Misra, S, Haydar, M, et al. Acute renal failure related to oxaliplatin-induced intravascular hemolysis. *Med Oncol* 2009.
 13. Takimoto, C, Remick, SC, Sharma, S, et al. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:2664.
 14. McEvoy GK. Ed, Bethesda, Maryland: AHFS 2004 Drug Information. American Society of Health-System. Pharmacists, 2004; 929-952.
 15. Miller LJ, Chandler SW, Ippoliti CM. Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with prostaglandins. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 590-594.
 16. Goren MP, Wright RK, Horowitz ME, Pratt CB. Ifosphamide-induced subclinical nephrotoxicity despite MESNA. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 127-130.
 17. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21:33.
 18. Aronoff GM, Bennett WM, Berns JS, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children* 5th Edition. American College of Physicians, 2007.
 19. Fillastre JP, Godin M. Drug-induced nephropathies. In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press 1998; 2645-2657.
 20. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systemic review. *Nephrol Dial transplant* 2006;21:3038–3045.
 21. Glezerman I, Kris MG, Miller V, Seshan S, Flombaum CD. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. *Clin Nephrol* 2009; 71:130.
 22. Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, et al. [Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy]. *Nephrol Ther* 2008; 4:602. The role of VEGF-A in glomerular development and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:9.
 23. Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010; 46:439.
 24. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69:25–33.
 25. Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 2008;74:1487–1491.
 26. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184–2191.

27. Izzedine H, Brocheriou I, Rixe O, Deray G. Interstitial nephritis in a patient taking sorafenib. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2411.
28. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-1647.
29. Konstantinos L, John A, Evangelia C, Emmanuel N. Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Associated with Imatinib. *The Annals of Pharmacotherapy* 2008;42: 12.
30. Remick SC, Ramanathan RK, Mulkerin D, et al. P-5340: a phase 1 pharmacokinetic study of STI-571 in patients (pts) with advanced malignancies and varying degrees of renal dysfunction *proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22;126.
31. Gibbons, J, Egorin, MJ, Ramanathan, RK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of renal dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:570.
32. Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1999; 62:247.
33. Selby P, Kohn J, Raymond J, Judson I, McElwain T. Nephrotic syndrome during treatment with interferon. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1180.
34. Zuber J, Martinez F, Droz D, et al. Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:321.
35. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2008;74:1385-13893. Epub 2008.
36. Desikan R, Veksler Y, Raza S, et al. Nephrotic proteinuria associated with high dose Pamidronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;119: 496-499.
37. Desikan R, Veksler Y, Raza S, et al. Nephrotic proteinuria associated with high dose pamidronate in multipl myeloma. *Br J haematol* 2002;119:496-499.
38. Baneriee D, Asif A, Striker L, Perston RA, Bourgoignie JJ, Roth D. Short-term, high dose pamidronate-induced scute tubular necrosis: the postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:18.
39. Bari YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004;65, 634-641.
40. Von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologist. *the Onkologist*, 2005; 10:19-24.
41. Body JJ, Diel IJ, Tripathy D, Bergstrom B. Intravenous ibandronate does not affect time to renal function deterioration in patients with skeletal metastases from breast cancer: Phase III trial results. *Eur J Cancer Care* 2006; 15: 299-302.
42. Von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologist. *The Onkologist*, 2005; 10: 19-20.